

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin
(Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus)
Direktor: Professor Dr. med. A. Loeschke

DER ZWEIFARBSTOFFTEST ZUR BEURTEILUNG
POSTHEPATITISCHER LEBERSCHÄDIGUNGEN
IM KINDESALTER

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Emeka Joseph Osefoh
aus Umuoji/Nigeria

1967

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin

(Kaiserin-Auguste-Victoria-Haus)

Direktor: Professor Dr. med. A. Loeschke

DER ZWEIFARBSTOFFTEST ZUR BEURTEILUNG
POSTHEPATITISCHER LEBERSCHÄDIGUNGEN
IM KINDESALTER

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Emeka Joseph Osefoh

aus Umuoji/Nigeria

Dekan: Professor Dr. med. Alfred N. Witt
Referent: Professor Dr. med. Egon Werner
Korreferent: Professor Dr. med. Adalbert Loeschke



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11. Januar 1967

D i s p o s i t i o n

- A Einleitung und Fragestellung

- B I Die Virushepatitis und ihre Prognose
 II Theoretische Grundlage der BSP-Bestimmung
 und des Zwei-Farbstoff-Testes

- C Eigene Untersuchungen
 I Methodik des Zwei-Farbstoff-Testes
 II Kasuistik
 a) chronische Hepatitis und Lebercirrhose
 b) Posthepatitische Hyperbilirubinämie

- D Diskussion

- E Zusammenfassung

- F Literaturangabe

E i n l e i t u n g

Bei einer Untersuchung von 142 Kindern, die in der Universitätskinderklinik der Freien Universität Berlin wegen einer Hepatitis epidemica stationär behandelt worden waren, fand (Ruge) eine latente Hepatopathie bei 10,6%, eine chronische Hepatitis bei 2,1% und eine Lebercirrhose bei 1,4% dieser Fälle. Ähnliche Ergebnisse sind bei Kindern von anderen Autoren angegeben worden und zeigen, dass auch im Kindesalter ein gewisser Prozentsatz der Virushepatitiden nicht völlig ausheilt, sondern ein Teil in eine chronische Hepatitis und Lebercirrhose übergeht. Inwieweit das Nichtausheilen einer Hepatitis von äusseren Faktoren abhängig ist, ist noch nicht bekannt. Wahrscheinlich spielen Diätfehler, eine zu frühe körperliche Belastung oder aber auch zusätzliche banale Infekte oder Infektionskrankheiten eine Rolle, dass es nach mehr oder weniger kurzem Zeitraum nach der Erkrankung zu einem Rückfall kommt, der nur schwer zum Ausheilen zu bringen ist. Die von (Schreier) beobachteten Fälle rezidivierender Hepatitiden gingen sogar alle in eine Lebercirrhose über, von denen mehrere sogar schon vor der Pubertät ad exitum kamen.

Der Kinderarzt steht bei der Hepatitis vor denselben Problemen wie der Internist. Die oben angegebenen Zahlen liegen durchaus im Bereich der posthepatitischen Leberschädigungen, wie sie auch bei Erwachsenen angegeben werden. Bisher ist ein wesentlicher Rückgang der Virushepatitis-Häufigkeit noch nicht zu beobachten, und wir müssen wohl noch einige Jahre in Deutschland mit einer hohen Hepatitishäufigkeit rechnen, die in diesem Ausmaß seit dem 2. Weltkrieg besteht.

Ist schon die Diagnose einer Virushepatitis im akuten Stadium nicht immer gleich und leicht zu stellen, da während einer Epidemie etwa jede dritte Virushepatitis anikterisch verläuft,

so ist es noch schwerer, die endgültige Ausheilung einer Hepatitis objektiv zu belegen. Die Zahl der Laboratoriumsmethoden zur Beurteilung der gestörten Leberfunktion ist groß. Als besonders wertvoll zur Diagnostik und Verlaufsbeurteilung der Virushepatitis haben sich die Aktivitätsbestimmungen bestimmter Serumenzyme, vor allem der Transaminasen (SGOT und SGPT) erwiesen.

Die Steigerung dieser Enzymaktivitäten tritt bereits einige Tage vor dem Ikterus auf und normalisiert sich offenbar erst nach Abklingen der virusbedingten Leberzellschädigung (Strähler). Neben den Enzymaktivitätsbestimmungen erfreut sich der Bromsulphtaleintest und in seiner abgewandelten Form der Zweifarbstofftest bei Erwachsenen großer Beliebtheit zur Beurteilung der Leberfunktion. Über die Bromsulphtaleinprobe liegen auch bei Kindern zahlreiche Erfahrungsberichte vor, jedoch ist der Zweifarbstofftest bei Kindern bisher kaum angewendet worden.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, festzustellen, ob der Zweifarbstofftest bei Kindern in gleichem Maße wie bei Erwachsenen zur Beurteilung der Leberfunktion herangezogen werden kann. Es ging uns nicht in erster Linie um die Verlaufskontrolle eines posthepatitischen Zustandes sondern um den Vergleich des Zweifarbstofftestes mit anderen Methoden zur Prüfung der Leberfunktion.

B Die Virus-Hepatitis und ihre Prognose.

Die Virus-Hepatitis wird erst seit ihrer Umbenennung in "Hepatitis epidemica" durch LINDESTEDT 1919 als eine infektiöse Krankheit angesehen. Sogar bis zum Jahre 1939 fehlt in den Infektionskapiteln der pädiatrischen Lehrbücher die Virus-Hepatitis. Der Morbiditätsgipfel liegt bei Kindern zwischen dem 6. und 15. Lebensjahr (FANCONI). Hingegen sind Säuglinge ganz selten befallen; allerdings sind vereinzelte Fälle von transplacentaren Infektionen des Neugeborenen schon beobachtet worden (FANCONI, unsere Untersuchung). Die Virushepatitis zeigt eine deutliche jahreszeitliche Abhängigkeit mit einem Gipfel im Spätherbst. Zwei verschiedene, aber nahe verwandte Virusarten sind als Erreger der Virus-Hepatitis anzusehen. Das thermostabile Hepatitisvirus A von unbekannter Größe ruft die "Hepatitis epidemica" oder "infektiöse Hepatitis" hervor. Der Übertragungsmodus ist hauptsächlich die Schmierinfektion als faeco-orale Infektion und die Eintrittspforte der Magen-Darmkanal. Analog dem Virus A ist das hepatitische Virus B mit einer Größe von ca. 25 m μ die Ursache der "Inokulations- oder Serum-Hepatitis". Schlecht gereinigte Spritzkanülen, Schnepfer zu Blutuntersuchungen, Serum- und Bluttransfusionen spielen für die Übertragung der Serum-Hepatitis die wesentlichste Rolle.

Die beiden Hepatitisformen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Inkubationszeit und der Schwere der Erkrankung. Die Serum-Hepatitis hat eine Inkubationszeit von 50 - 160 Tagen und kann manchmal besonders schwer verlaufen (SCHREIER). Dagegen hat die Hepatitis epidemica nur eine 15 - 50tägige Inkubationszeit. Sonst rufen beide Erreger dasselbe Krankheitsbild hervor. Sowohl die Hepatitis epidemica wie die Serum-Hepatitis hinterlassen eine Immunität. Bemerkenswert ist, dass eine gekreuzte Immunität nicht besteht (FANCONI). Dementsprechend können das Virus A und das Virus B nicht identisch sein.

Die Virus-Hepatitis zeichnet sich durch einen biphasischen Verlauf aus:

1. das uncharakteristische, präikterische Stadium, dessen Symptome von allgemeiner unspezifischer Natur sind und
2. das ikterische Stadium mit gelblicher Verfärbung der Skleren und Haut. Stummer Verlauf der Hepatitis kommt ebenfalls häufig vor. Das ikterische Stadium kann je nach dem Grad der toxischen Schädigung des Leberparenchyms ausbleiben; bei Säuglingen und Kleinkindern, aber auch bei älteren Kindern und Erwachsenen ist eine anikterische Hepatitis nicht selten (FANCONI). Solche anikterischen Fälle erschweren später die ursächliche Klärung einer vorhandenen Hepatopathie. KLEINSCHMIDT hat schon 1936 über solche Fälle von oft übersehener latenter diffuser Hepatopathie, wie BERGMANN und STROEBE sie nannten, berichtet. Solche Hepatopathien äusserten sich nur in Leibschmerzen und Appetitlosigkeit. FIELSTRICKER hat über ähnliche Beobachtungen berichtet.

Die Prognose der Virus-Hepatitis ist im allgemeinen günstig zu beurteilen, aber Rezidive sind nicht selten. Solche Rezidive verlaufen im allgemeinen schwerer als die Primärinfektion. Für den Verlauf der akuten Hepatitis spielen ganz bestimmte Gegebenheiten eine wesentliche Rolle. KREDBA meint, dass Infektionskrankheiten und Operationen besonders in der Inkubationszeit der Hepatitis, unzureichende Behandlung, Medikamente wie Megaphen und die Virulenz des Erregers für den Verlauf und die Folgezustände von eminenter Bedeutung sind. KALK fügte hinzu konstitutionelle Faktoren, körperliche Belastung während der Behandlung, Ernährungsfehler, innere Sekretionsstörungen, z.B. Thyreotoxikosen, Stoffwechselstörungen u.a. Diese, glaubt er, sollen von nicht zu vernachlässigender Bedeutung sein. RUGE stellt fest, dass die Folgezustände nach Hepatitis im Kindesalter eine Häufung bei den 6 - 15jährigen aufweisen, also dass eine Altersabhängigkeit besteht. TRZIONKA hat ähnliches berichtet. RUGE meint weiter, dass die Verlaufsform der Hepatitis im akuten Stadium bei Kindern für die Spätfolgen eine nicht allzu wesentliche Rolle spielt. Bei einem Krankengut von 142 Kindern gibt er an, dass 84% der Kinder normalen Verlauf der akuten Virus-Hepatitis hatten, davon heilten 83,5% aus. Von den restlichen 16% mit protrahiertem Verlauf heilten

73,7% aus. Hinsichtlich der Spätfolgen fand er, dass 78,2% der Fälle eine völlige Ausheilung hatten. Bei 10,6% bestand eine latente Hepatopathie. Eine Hyperbilirubinämie fand er in 7,7% der Fälle. Bei 2,1% der Fälle wurde aus der akuten Entzündung eine chronische Hepatitis. Ein Übergang in Lebercirrhose fand er in 1,4% der Fälle. Eine nicht folgenlos ausgeheilte Hepatitis kann in eine chronische Hepatitis, Lebercirrhose oder andere posthepatitische Hepatopathien wie z.B. Hyperbilirubinämie übergehen.

Von ter Meulen hatte 162 Kinder mit einer Hepatitis epidemica untersucht, 85,2% davon waren völlig ausgeheilt. Bei 11,8% wurde eine posthepatitische latente Hepatopathie beobachtet. 1,2% zeigten einen Leberparenchymschaden ohne Zusammenhang mit der Hepatitis. Die Symptome der Fett- und Süßspeisenunverträglichkeit und die gastrointestinalen Beschwerden nach Hepatitis möchte er als einen durch Konstitution und andere Faktoren bedingten Überempfindlichkeitseffekt der Hepatitis ansehen. Sie bedeutet nicht, dass eine Hepatopathie noch besteht. Allerdings ist die Beziehung dieser Symptome zu der Leber nicht ganz leicht zu beurteilen.

Bei einem Krankengut von 45 Kindern teilte TRZIONKA mit, dass bei einem Erkrankungsalter von 0 - 9 Jahren 90,9% und von 10 - 19 Jahren 68,9% der Fälle folgenlos ausheilten. In den beiden Altersgruppen beobachtete er eine posthepatitische Hepatopathie bei 9,1% bzw. 20%. RUGE fand 21,8%. Nur in den Altersgruppen von 10 - 19 Jahren fand TRZIONKA weitere Folgezustände wie chronische Hepatitis. Hämolytische Störung wurde bei einem Kind beobachtet. Drei Kinder hatten Gallenwegserkrankungen gehabt. SELANDER fand bei 18,2% von 11 Kindern eine posthepatitische Hyperbilirubinämie. Aus der Veröffentlichung von PICKERT, HENNIG und MÜLLER, die sich auf die Arbeit von MARKOF stützen, geht hervor, dass nach einer Virus-Hepatitis 80% eine normale Heilung haben. 10% gehen in eine chronische Hepatitis über, davon erreichen 7% der Fälle noch eine Heilung, 3% entwickeln eine posthepatitische Lebercirrhose.

Tabelle 1. Analyse der Folgezustände nach Hepatitis

Autoren	Folgenlose Ausheilung	Chronische Hepatitis	Hyperbili- rubinämie	Leber- cirrhose	Letalität	
v.ter Meulen	85,2%	--	1,2%	0,6%	2,9%	
Trzionka	90,9% 68,9%	2,22%	2,2%	--	--	
Selander	80%	--	18,2%	--	--	K i n d e r
Ruge	78,2%	2,1%	7,7%	1,4%	0,8%	
Kredba	--	--	--	--	0,09%	
Stromer		4%	--	0,53%	--	E r w a c h s e n e
Trzionka		6,1%	1%	1,8%	--	
Markof	Durch-	5-18%	--	9%	--	
Kalk	schnitt-	--	--	2-3%	--	
Gutzeit	lich	--	--	1%	--	
Klima	75%	--	6%	--	--	
Kunkel		--	2%	--	--	
Wildhirt		--	--	2,3%	--	

Die völlige Ausheilung der Hepatitis epidemica liegt bei Erwachsenen durchschnittlich bei 75%, also etwas niedriger als bei Kindern (s.Tab.1). Bei TRZIONKAS Krankengut, das ein Alter von 0 - 70 Jahre umfaßt und auch bei RUGE wird ersichtlich, dass die Ausheilung der Virushepatitis eine Altersabhängigkeit aufweist, und zwar sinkt die Heilungsquote bei zunehmendem Alter ab. Nach dem 30.Lebensjahr kommt es häufiger zum Übergang in chronische Hepatitis und Lebercirrhose (s.Tab.1). Der letale Ausgang der Virus-Hepatitis beträgt bei TRZIONKA 2,9%, das sind 7 Kinder, also eine relativ hohe Letalität. Die meisten Autoren geben die Letalität unter 1,0% an, z.B. KREDBA an Hand eines Krankenguts von

11322 Kindern gibt eine Letalität von nur 0,09% (s.Tab.1). Pathologisch-anatomisch stellt sich die akute oder subakute gelbe Leberdystrophie als die häufigste Todesursache dar. Diese akute Leberdystrophie ist bei Kindern nicht seltener als bei Erwachsenen (TRZIONKA). Hingegen treten außer der Hyperbilirubinämie die anderen Folgezustände seltener bei Kindern als bei Erwachsenen auf. Die Prognose der Virus-Hepatitis im Kindesalter ist also hinsichtlich der Spätfolgen günstiger (TRZIONKA u.a.). Hierbei muß aber berücksichtigt werden, dass bis zum Auftreten einer chronischen Hepatitis oder Lebercirrhose manchmal Jahre vergehen und diese Folgezustände nicht mehr in den Statistiken der Paediaten erscheinen. Häufig beobachtet man nach einer Virushepatitis als einziges objektives Symptom eine leichte Bilirubinerhöhung. Als eine genaue Abtrennung vom hämolytischen Ikterus hatte KALK die Bezeichnung "posthepatitische Hyperbilirubinämie" eingeführt. Von Hyperbilirubinämie spricht man erst, wenn der Blutspiegel des indirekten Bilirubins 1,0 mg%(Bestimmung nach Jendrassik und Grof) übersteigt. EISENBURG fand posthepatitische Hyperbilirubinämie vorwiegend bei Jugendlichen männlichen Geschlechts. Diese Kinder klagen gelegentlich über rezidivierende Bauchschmerzen und Müdigkeit besonders nach reichlichen Mahlzeiten. Nach Ansicht EISENBURGS tragen diese Kinder in der Regel neurovegetative Stigmata und entsprechen manchmal biologischen Minusvarianten. Es steht aber nicht fest, wie weit die Hepatitis epidemica lediglich Realisationsfaktor einer latenten, genetisch determinierten Krankheitsbereitschaft ist. Alle sonstigen Leberfunktionsprüfungen fallen normal aus. Der 2.F.S.-Test zeigt zuweilen sehr geringe Verminderung der Exkretionsleistung (unsere Untersuchung S.F.).

B II Theoretische Grundlage und Methodik der BSP-Probe und des Zweifarbstoff-Testes.

Aus den Veröffentlichungen von ZIMMER, RIESS und SCHÖN, KLUWE u.a. geht hervor, dass der Bromsulphthalein-Test (BSP-Test) streng leberspezifisch ist und zu den zuverlässigsten Leberfunktionsproben (Bromsulphthalein-Phenoltetrabromphalein-dinatriumsulfonat) gehört. Das BSP hauptsächlich über die Leber

eliminiert wird, konnte mit radioaktiv markiertem BSP nachgewiesen werden (RIESS u. SCHÖN). Die exkretorische Leberleistung zeigt eine besondere Empfindlichkeit gegenüber Leberparenchymschäden. Diese Empfindlichkeit wird bei dem BSP-Test ausgenutzt. Der Test wurde 1925 von ROSENTHAL und WHITE zur Prüfung der exkretorischen Leistung der Leber entwickelt. Der Exkretionsmechanismus wurde folgendermaßen erklärt. Das Bromsulphthalein wird durch das reticulendotheliale System (RES) aus der Blutbahn abgefangen. Über das Leber-R.E.S. gelangt der Farbstoff an die Leberparenchymzellen, von denen er ausgeschieden wird und sich mit der Gallenflüssigkeit vermischt. Das ist auch der Grund, warum der BSP-Test bei Verschlussikterus nicht geeignet ist (ZIMMER). Die BSP-Ausscheidung verläuft normalerweise zu Beginn sehr schnell, verlangsamt sich aber allmählich. Eine Eintragung der BSP-Blutspiegelwerte gegen die Zeit in ein logarithmisches Koordinatensystem ergibt einen geradlinigen Verlauf zwischen der 3. und 20. Minute (2. Phase). Dieser exponentiale Kurvenverlauf oder die 2. Phase der BSP-Ausscheidung deutet auf das Bestehen eines bestimmten Verhältnisses zwischen der Ausscheidungsgeschwindigkeit und der Konzentration hin. Bei gesunden Versuchspersonen werden durchschnittlich 92% des injizierten Farbstoffes vor Eintritt der 3. Phase eliminiert. Der Farbstoff mischt sich mit dem umlaufenden Blut in den ersten 3 Minuten (1. Phase). Dies erklärt die Unregelmäßigkeit des Kurvenverlaufes während dieser 1. Phase der Farbstoffelimination. Die 3. Eliminationsphase liegt zwischen der 20. und 30. Minute und ist charakterisiert durch eine langsame Ausscheidung und wiederum eine Unregelmäßigkeit des Kurvenverlaufes. Der Sättigungseffekt, dessen Ursache die schnelle BSP-Transferierung von Plasma in das Leberparenchym und die langsame Exkretion vom Leberparenchym in die Galle ist, sowie die extrahepatischen Einflüsse (z.B. durch extrahepatisches R.E.S.) können für diese Unregelmäßigkeit verantwortlich gemacht werden (ZIMMER). Die geringe BSP-Menge (3%), die nach 20 Minuten noch im Blut vorhanden ist (in der 3. Phase), sollte, um Fehlerquellen zu verringern, nicht berücksichtigt werden (ZIMMER). Zur Auswertung sind zwei Verfahren gebräuchlich:

1. die direkten Verfahren.

Die Bestimmung der Farbstoffretention 60 bzw. 45 min. nach der

Injektion in mg% (Norm = bis 0,1 mg% bzw. 0,2 - 0,4 mg%) und der Vergleich der 45 min. post-injektionen gemessenen Konzentration mit dem 3 min.wert (normal bis 6%). Hingegen wird bei dem zweiten, dem indirekten Verfahren, nur die 2.Eliminationsphase berücksichtigt. Nur der nicht extrahepatisch beeinflusste geradlinig verlaufende Abschnitt der Eliminationskurve wird als Maß für die exkretorische Funktion der Leber verwertet. Die Bestimmungen der Eliminationskonstante (normal 0,045), der Halbwertszeit (normal 3 - 8 min) und der BSP-Clearance (normal 10 - 16%) sind bei diesem Verfahren unerlässlich.

Der Zweifarbstofftest ist eine Modifikation des BSP-Testes. Er wurde von dem indirekten Verfahren abgeleitet und weiterentwickelt. Dementsprechend wird bei dem 2.F.S.-Test auch nur die 2.Eliminationsphase berücksichtigt. Bei dieser Methode wird stets die gleiche Menge BSP - 300 mg injiziert. Eine Ausnahme besteht allerdings bei Kindern und zwar empfiehlt sich eine Dosis von 5 mg BSP/kg(Zimmer).

Der zweite Farbstoff, das Trypanrot, weist innerhalb der Testzeit einen konstanten Blutspiegel auf und eignet sich daher zur Messung des Verteilungsvolumens oder der Plasmamenge. Dadurch ist die BSP-Anfangskonzentration festzustellen. Aus dieser anfangskonzentration und dem nach 10 min bestimmten BSP-Blutspiegel errechnet sich die Eliminationskonstante. Die exkretorische Leistung der untersuchten Leber erhält man in Prozent der Exkretionsleistung einer gesunden Leber, indem man die Eliminationskonstante ins Verhältnis zur Grenzeliminationskonstante setzt. Diese drückt die normale 100%ige Ausscheidung aus. An Hand einer Tabelle oder eines Diagramms kann man die Leberleistung ohne Rechnung unmittelbar ablesen, z.B. bedeutet eine 50%ige Exkretionsleistung ein bis zur Hälfte der norm. eingeschränktes Ausscheidungsvermögen der Leber. Auf diese Weise ist die Exkretionsleistung der Leber quantitativ zu ermitteln.(ZIMMER).

Unter den zahlreichen Farbstoffen, die zur Messung der zirkulierenden Blutmenge geeignet sind, ist das Trypanrot aus folgenden Gründen bevorzugt:

- a) Die BSP-Ausscheidung wird durch Trypanrot nicht gestört.
- b) Trypanrot lässt sich von BSP kolorimetrisch gut differenzieren, denn die maximale Absorptionsbreite beider Farbstoffe liegt weit auseinander:
Trypanrot zwischen 490 und 510 mμ, BSP zwischen 575 und 585 mμ.
- c) Wegen der langsamen Ausscheidung weist Trypanrot einen konstanten Blutspiegel während der Testzeit auf.
- d) Ausser einer gelegentlichen passageren rötlichen Tönung der Haut ruft das Trypanrot auch in Kombination mit BSP keine Nebenwirkungen hervor. KLUWE hat sogar mehrmals und auch kurzfristig den 2.F.S.-Test an sich selbst durchgeführt und konnte Nebenwirkungen nicht feststellen.

Eigene Untersuchungen:

----- Methodik des ZFS-Testes.

Nach mindestens 12-stündiger Nahrungskarenz wurde den Kindern zunächst 10 ml Venenblut als Leerwert entnommen. Durch die noch liegenden Kanüle wurden anschliessend 5 mg/kg Testsubstanz injiziert und zwar enthält eine 20-ml-Ampulle 300 mg BSP und 100 mg Trypanrot. Die zweite Blutentnahme (auch 10 ml) zur Bestimmung der Testsubstanzkonzentration erfolgte 10 Min. nach der Injektion aus dem anderen Arm. Bei der Blutentnahme sollte, um eine Hämolyse zu vermeiden, das Blut nicht angezogen werden, sondern es wurde einfach aus der Kanüle tropfend gewonnen. Die Testzeit wurde mit der Stoppuhr gemessen. Bei Überschreiten der Testzeit erfolgte später eine Korrektur auf 10 Min. Im Labor wurde das Blut zentrifugiert und das Serum abpipettiert. Das so gewonnene Serum bearbeiten wir weiter und schließlich haben wir die Extinktionen für TR und BSP im Eppendorf-Photometer bei 492 bzw. 578 gemessen. Aus der Eichkurve entnehmen wir die Werte. Nach Berücksichtigung der Verdünnungsfaktoren wurde aus dem Eliminationsdiagramm oder der Eliminationstabelle nach ZIMMER das Testergebnis in Prozent abgelesen.

Kasuistik:

Die vorliegende Arbeit basiert auf den Untersuchungen von 30 Kindern verschiedenen Alters, die wegen posthepatitischer Folgezustände in der Kinderklinik oder Poliklinik des Kaiserin Auguste Viktoria Hauses (Kinderklinik der F.U.Berlin) behandelt wurden. Die meisten hatten ihre Hepatitis ebenfalls im KAVH durchgemacht, bei den übrigen wurde die hepatitische Erkrankung nur anamnestisch angegeben. Da ein Rezidiv oder das Auftreten von posthepatitischen Erscheinungen keine Seltenheit ist, werden Kinder mit durchgemachter Hepatitis nach der Entlassung in der Poliklinik zu periodischen Nachuntersuchungen wiederbestellt.

Bei der Vielfältigkeit der Leberfunktionen, der Unspezifizität der sogenannten Leberfunktionsproben und dem Ziel dieser Arbeit, den Zweifarbstofftest vergleichend zu beurteilen, erstreckte sich unsere Nachuntersuchung nicht nur auf den Zweifarbstofftest sondern auch auf die Transaminasenaktivitätsmessung, die Bestimmung der alkalischen Phosphatase, Gesamteiweiß, Elektrophorese, Cadmium- und Thymol-Bestimmung sowie gelegentliche Leberbiopsie. Ausserdem wurden die klinischen Bilder - Anamnese, palpatorische und Perkussionsbefunde - mit verwertet.

Bei 7 Kindern ergaben die Leberfunktionsproben, aber besonders der 2.F.S.-Test, deutliche pathologische Werte. Über diese Kinder wird im einzelnen später berichtet. 7 weitere Kinder hatten nur eine Hyperbilirubinämie zwischen 1,2 - 2,0 mg% (Bestimmung nach Jendrassik und Grof), sonst waren bei ihnen alle anderen Leberfunktionsprüfungen einschließlich des Zweifarbstoff-Testes unauffällig. Sie hatten auch außer gelegentlichen all-gemeinen Beschwerden wie Bauchschmerzen und Müdigkeit keine subjektiven Beschwerden. Bei den übrigen 16 Kindern waren sämtliche Werte im Bereich der Norm. Bei ihnen lag die hepatitische Erkrankung viele Jahre zurück. Sie hatten ebenfalls keine signifikanten Beschwerden. Es ist anzunehmen, dass bei ihnen eine restitutio ad integrum vorliegt. Dementsprechend können sie hier als Kontrolle dienen.

a) Chronische Hepatitis und Lebercirrhose.

1. G.K. Das vierjährige Kind stellt einen Sonderfall dar. Es war nur sieben Wochen alt, als es 1959 die Hepatitis epidemica bekam und ins Krankenhaus gebracht wurde. Es bestand damals von der Aufnahme bis zur Entlassung eine Lebervergrößerung von ca. 2 $\sqrt{F}$, und der Thymoltest blieb konstant positiv, sodass ein chronisches Geschehen vermutet wurde. Das Kind bekam 1960 eine Pneumonie und lag mehrere Wochen im Krankenhaus; auch 1961 mußte das Kind wegen einer Maserninfektion wieder in Krankenhausbehandlung.

Während des Klinikaufenthaltes wurde eine Vergrößerung der Milz und Leber festgestellt. Differentialdiagnostisch konnten eine Leukose, eine hämolytische Anämie, die Speicherkrankheiten - NIEMANN-PICK, GAUCHER, GIERKE und TAY-SACHS - und Lues ausgeschlossen werden. Der Thymoltest war positiv, Serum-Bilirubin war nicht erhöht, Transaminasen waren nur leicht erhöht (SGOT 107 E, SGPT 73 E).

Das Kind wurde Anfang November 1962 im KAVH aufgenommen, und bei der Aufnahme waren die Leber und Milz sehr deutlich vergrößert und wiesen eine derbe höckrige Konsistenz auf. Ein Ascites bestand ebenfalls, der Leib war aufgetrieben. Ferner wurde ein geringer Subikterus der Skleren beobachtet.

Blutchemische Untersuchungen ergaben eine starke Verminderung der Exkretionsleistung der Leber im Zweifarbstofftest auf nur noch 28%. Das Bilirubin im Serum war auf 2,3 mg% erhöht. Eine Beeinflussung des Bromsulphalein durch das Bilirubin bei der photometrischen Ablesung ist nicht anzunehmen, da erst Bilirubinwerte über 5 mg% sich störend bemerkbar machen (ZIMMER). Die Transaminaseaktivität (SGPT) betrug 283,5 E. Sie war deutlich erhöht. Die Prothrombinzeit nach Quick betrug 35%. Weiterhin war das Gesamteiweiß vermindert bei einer Vermehrung der α_1 , α_2 Globuline. Thymol-, Cadmium-, Weltmann-K, Na und Ca-Bestimmungen lagen im Bereich der Norm. Eine Leberpunktion mit der Menghini-Nadel wurde vorgenommen. Die histologische Untersuchung des Punktats, die im Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin durchgeführt worden war, bestätigte die Diagnose einer Lebercirrhose.

Zur Behandlung bekam das Mädchen eine Leberdiät, Prohepar-i.v.

Injektionen jeden Tag und schließlich Ultracorten insgesamt 20 Wochen. Der 2.F.S.-Test und andere Leberfunktionsproben wurden laufend kontrolliert, um festzustellen, ob dadurch der Verlauf dieses posthepatitischen Lebergeschehens beurteilt werden könnte. Die anderen Leberfunktionsproben sollten gleichzeitig als Vergleichsmaßstab für die kritische Beurteilung der Zuverlässigkeit des Zweifarbstoff-Testwertes dienen. Den Cadmium- und Thymolproben sind hier keine wesentlichen Bedeutungen beizumessen. Sie fielen uncharakteristisch aus. Die Gesamteiweiß- und Elektrophoresewerte, obwohl auffällig, sind bei der Vergleichsprüfung der Empfindlichkeit und Leberspezifität des 2.F.S.-Testes nicht sehr bedeutsam gewesen, da sie unregelmässig schwankten (s.Tab.2), was auf der Unspezifität der Proben beruht. Das Serum-Bilirubin dagegen bietet wesentlich annehmbarere Vergleichswerte (s.Tab.2). Die anfänglich hohen Bilirubinwerte (2,3 mg% n.Jendrassik und Grof bestimmt) nahmen bei der allmählichen Besserung des Krankheitsverlaufes langsam ab und erreichten sogar einen Wert von 1,27 mg% (s.Tab.2).

Die 2.F.S.-Testwerte zeigen einen auffallenden Verlauf (s.Tab.2). Der bei der Aufnahme sehr niedrig gelegene Wert von 28% stieg unter Ultracortenbehandlung auf 40% sechs Wochen nach dem Beginn der Behandlung an. Es ist anzunehmen, dass eine Regeneration des Leberparenchyms eingetreten war, denn die 2.F.S.-Testwerte besserten sich weiter und erreichten sogar einen Wert von 85%. Die alkalische Phosphataseaktivitäts- und Transaminasebestimmungen bekräftigten diese Annahme. Die alkalische Phosphatase, die überwiegend von den Osteoblasten gebildet und mit dem Gallensaft ausgeschieden wird, wird vermutlich während eines regeneratorschen Aufbaus des Leberparenchyms auch von den Kupffer'schen Sternzellen gebildet - (BURKE) - (HEGGLIN). Dieser Vermutung entsprechend verhalten sich hier die Werte der alkalischen Phosphataseaktivität und unterstützen dadurch die Ergebnisse des 2.F.S.-Testes, die für eine Besserung des Krankheitsverlaufes sprechen. Am Beginn der Erkrankung, als der Fibrosierungsprozess hochgradig war, war die alkalische Phosphataseaktivität normal. 22 Wochen danach und zwar nach der Ultracortenbehandlung, als offensichtlich eine erhebliche Regeneration des Leberparenchyms im Gange war, stieg die alkalische Phosphatase-Aktivität auf 20 Bodanski-Einheiten.

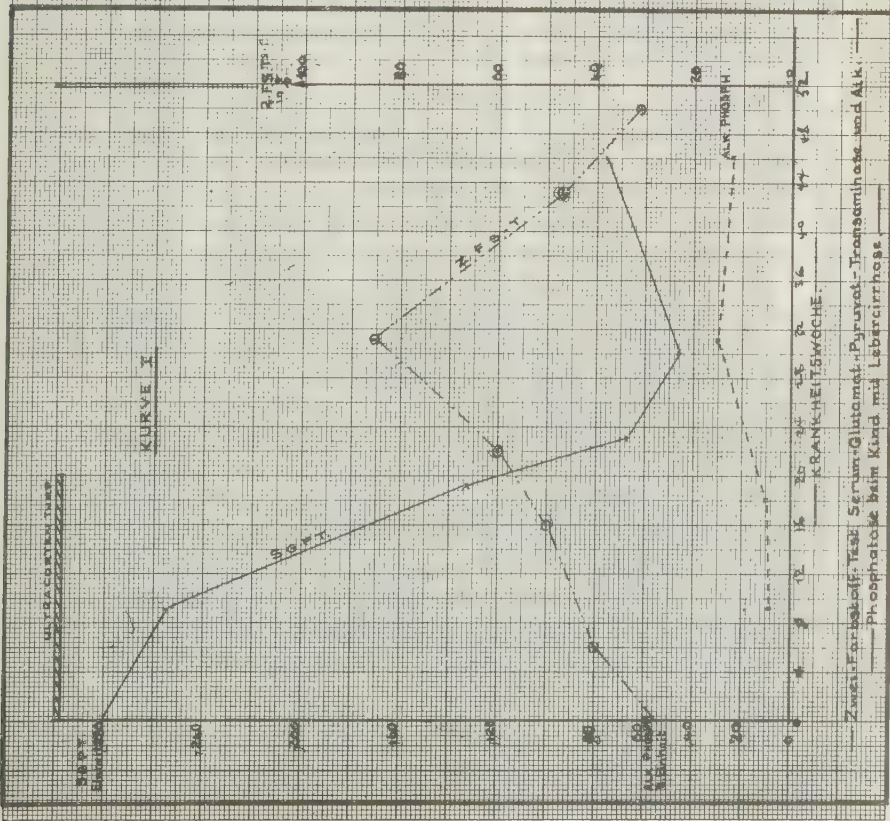


Abb. 1 - Kind G.X.

In der 31. Woche, als der 2.F.S.-Test den hohen Wert von 85% erreichte, war auch die alkalische Phosphatase-Aktivität mit 30 Bodanski-Einheiten bedeutend erhöht. Eine Leberpunktion während dieser Zeit deutete auch auf einen regenerativen Vorgang des Leberparenchyms. Als weitere wichtige Bekräftigung für die Empfindlichkeit und Genauigkeit des Zweifarbstoff-Testes in der Beurteilung dieses chronischen, posthepatitischen Leberleidens stellten sich die Transaminaseaktivitätswerte heraus. Anfangs, als der degenerative Prozess in der Leber noch stark ausgeprägt war, betrug der SGPT-Wert 285 E. Während der Behandlung fiel dieser Wert ganz steil ab und in der 25. Woche betrug er nur noch 62 E. Der tiefstgelegene Wert wurde in der 31. Woche erreicht, als auch der 2.F.S.-Test seinen höchsten Wert erreichte.

Von diesem Zeitpunkt an kam es zu einer erneuten Verschlechterung des Krankheitsbildes. Alle Werte verschlechterten sich. Die exkretorische Leistung der Leber fiel deutlich ab und in der 46. Woche betrug sie nur noch 31% (s. Abb. 1). Die alkalische Phosphatase-Aktivität fiel von 30 auf 25 Bo.E. Auch die Transaminase-Aktivität stieg wieder an. All dies deutet auf eine Unterbrechung der Regeneration und das Wiederauftreten der Degeneration des Leberparenchyms. Nicht nur die blutchemischen Werte zeigten dies an, sondern auch das Allgemeinbefinden des Mädchens, das vorher wesentlich besser war, verschlechterte sich.

Welche Ursache dafür verantwortlich zu machen ist, ist unklar und liegt auch außerhalb dieser Arbeit. Es scheint eine gewisse Neigung zu Hepatopathien in der Familie zu bestehen, denn der Bruder des Kindes wurde ebenfalls als Säugling wegen einer Lebererkrankung im KAVH behandelt.

2. F.A. Das 9 Jahre alte Mädchen lag wegen einer Hepatitis epidemica vom 4.12.62 bis 9.4.63 im KAVH. Es wurde vermutlich von der jüngeren Schwester, die 5 Wochen vorher wegen einer Hepatitis auch im KAVH eingeliefert worden war, infiziert. Bei der Aufnahme bestanden schon starke prodromalerscheinungen mit Apathie, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit. Haut und Conjunctiven waren nicht gelb verfärbt, Stuhl und Urin hatten normale Farbe. Deutliche pathologische Werte

ergaben die Serumlabilitätsproben, die SGPT stieg bis 1569 E. Das Elektrophoresediagramm zeigte eine Vermehrung sämtlicher Globulinkomponenten bei einer Verminderung des Albumins (s.Tab. 2a). Die Hepatitis verlief anikterisch. Das Kind wurde zunächst mit Bettruhe sowie Diät- und feuchtwarmen Kataplasmen behandelt. Es kam zu einem Abfall der Transaminasewerte sowie zu einer kurzfristigen, leichten Besserung der Elektrophoresewerte. Darauf folgte wieder eine Verschlechterung der Funktionsproben (s.Tab. 2a), aber ohne eine Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. Dieser Verlauf sprach für ein Rezidiv und den Übergang in eine chronische Hepatitis. Die Leber wurde mit der Menghini-Nadel punktiert. Die histologische Untersuchung des Punktats ergab eine chronische interstitielle Hepatitis ohne Fibroplasie. Von diesem Zeitpunkt an wurde das Kind mit i.v. Prohepar-Injektionen sowie Ultracorten per os in fallender Dosierung behandelt. Im Verlauf mehrerer Wochen beobachtete man eine Normalisierung der Leberfunktionsproben. Zum Zeitpunkt der Entlassung waren Leber und Milz nicht tastbar. Das Kind erhielt weiter Prohepar. Trotz völliger Normalisierung der Leberfunktionsproben mußte bei dem vorliegenden Krankheitsverlauf an eine chronische Hepatitis gedacht werden. Vom 1.10.63 bis 7.10.63 wurde das Kind zur Kontrolle der Leberfunktionen und des Leberbiopsiebefundes erneut stationär aufgenommen. Die Transaminase-Aktivitäten betrugen nur noch SGPT 8 E und SGOT 25 E, aber es bestand noch eine deutliche Erhöhung des Gesamteiweiß auf 8,34 g%, auch das α -2-Globulin war immer noch geringfügig erhöht, die γ -Globulinwerte, die damals über 30 relativ Prozent betrugen, besserten sich wesentlich und betrugen nur noch 19,9 rel.%, befanden sich also im Bereich der Norm. Der Zweifarbstoff-Test ergab eine Exkretionsleistung der Leber von 80%. Die histologische Untersuchung des Leberpunktats war fast unauffällig, sie zeigte normalen Aufbau des Leberparenchyms, nur bestand eine geringfügige, offenbar stabilisierte Fibroplasie im Bereich des Glisson'schen Dreiecks. Es zeigten außer dieser histologischen Untersuchung nur der Zweifarbstoff-Test in eindeutiger Weise den wirklichen Zustand der Leber an. Die Erkrankung des Kindes kann mit Ausnahme der für die

Leberfunktion nicht sehr bedeutungsvollen Fibrose als möglicherweise ausgeheilt betrachtet werden.

3. KB. Im Sommer 1960 hatte der 6½ Jahre alte Knabe eine Hepatitis epidemica durchgemacht. Ein Jahr später wurde das Kind, weil mehrere Kontrollen des Blut- und Urinstatus eine Hyperbilirubinämie und Hyperurobilinogenurie gezeigt hatten, im KAVH aufgenommen und blieb ca. 9 Monate dort. Bei der Aufnahme wurde eine leichte Hepatomegalie festgestellt. Die Serum-Bilirubinwerte lagen zwischen 1,3 und 2,3 mg%. Die Serumlabilitätsproben und Elektrophoresewerte waren unauffällig. Der 2.F.S.-Test jedoch ergab eine erhebliche Verminderung der Exkretionsleistung der Leber bis auf 23%. Die SGPT betrug jedoch nur 21,0E. Unter der Annahme einer chronischen Hepatitis wurde das Kind mit Bettruhe, Diät, Trohepar und Polyvitamin-Präparaten behandelt; aber die Exkretionsleistung der Leber, die Hyperbilirubinämie und Urobilinogenurie besserten sich nicht wesentlich. Schließlich versuchte man eine Behandlung mit Ultracorten. Dadurch wurde eine Herabsetzung des Serum-Bilirubinwertes auf die Norm erzielt, jedoch nur während der Behandlung, denn sofort nach Absetzen der Medikation stieg er wieder auf 1,2 bis 2,0 mg% an. Eine zweite Ultracortenkur hatte das gleiche Ergebnis wie die erste Behandlung. Zur Klärung der Befunde wurde eine Leberblindpunktion durchgeführt. Die histologische Untersuchung des Punktats zeigte keine Anzeichen einer frischen Dystrophie, aber eine chronische Schädigung mit grob- und feintropfiger, diffuser Verfettung des Parenchyms und der Kupffer'schen Sternzellen wurde ersichtlich. Auch bestand eine leichte Retention von Bilirubin, aber Anzeichen einer Cirrhose waren nicht vorhanden.

Danach bestand die weitere Behandlung des Knaben hauptsächlich in eiweißreicher, fettarmer Kost und lipotropen Substanzen. 8 Wochen später wurde die Leber wieder punktiert. Das histologische Bild zeigte eine deutliche Besserung. Die Leberparenchymverfettung ging weitgehend zurück, nur noch die Kupffer'schen Sternzellen waren nach wie vor von einer excessiven Verfettung befallen.

Der 2 F.S.-Test und die Serum-Bilirubinwerte blieben noch

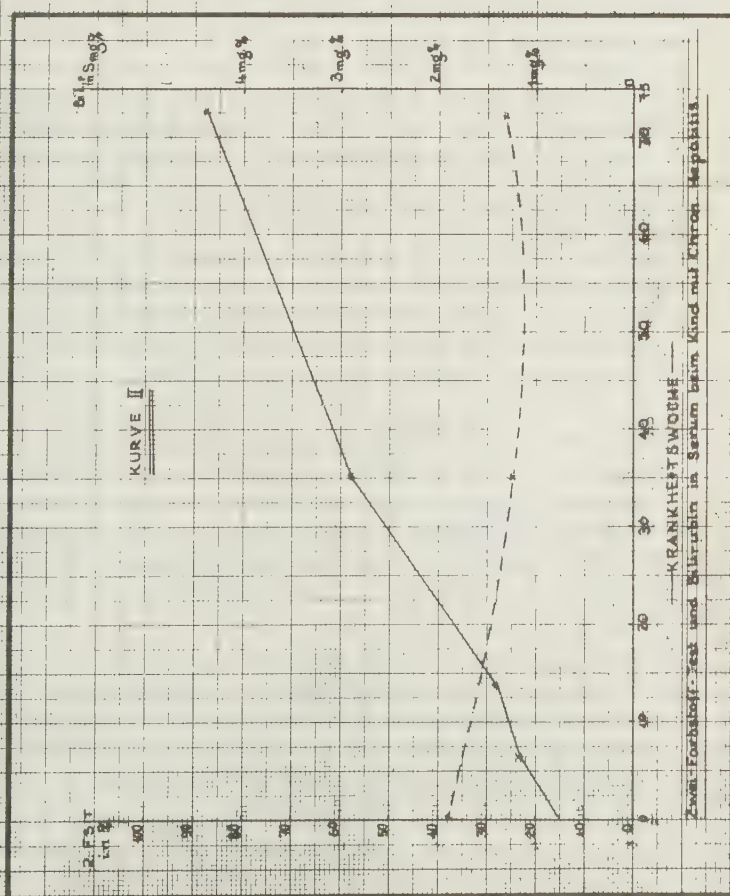


Abb. 2 - Kind K.B.

weitgehend pathologisch im Gegensatz zu allen übrigen Funktionsproben wie SGPT 7,2 E, Thymol negativ, die unauffällig waren. Trotzdem befand sich das Kind in gutem Allgemeinzustand und wurde daher mit Diätvorschriften versehen nach Hause entlassen. Nach ungefähr einem Jahr wurde das Kind nochmals untersucht. Die Werte hatten sich wesentlich gebessert, die Exkretionsleistung (2.F.S.-Test) war mit 97% fast normal. SGPT 9 E und es lag ein guter Allgemeinzustand vor. Die chronische Hepatitis mit diffuser Verfettung der Leber hat sich weitgehend gebessert und scheint fast ausgeheilt. Abb. 2`.

4. W.H.G. Die Aufnahme des Kindes erfolgte im Februar 1963 im Alter von 11 Tagen. Die blutchemischen Untersuchungen ergaben einen deutlich erhöhten Serum-Bilirubinwert von 7,5 mg% indirektem und 5,9 mg% direktem Bilirubin. Die Transaminase-Aktivität betrug 43,5 E (SGPT), der Coombstest war negativ. Die Gesamteiweiß- und Elektrophoresebestimmungen ergaben nichts Auffälliges. Während der ersten Woche fiel der indirekte Bilirubinspiegel ab, der direkte blieb jedoch konstant. Wegen ^{des} hohen Serum-Bilirubinwertes war der 2.F.S.-Test nicht durchführbar.

Die durchgeführte Leberpunktion ergab bei der histologischen Untersuchung das Vorhandensein einer ausgedehnten Entzündung in den periportalten Feldern und deutliche Leberparenchymschädigung. In manchen Läppchenabschnitten bestand eine erhebliche knötchenförmige endotheliale Proliferation mit Untergang von Leberzellen. Schließlich bestand auch eine feintropfige Verfettung des Leberepithels in der Peripherie. Der Befund sicherte die Diagnose einer chronischen interstitiellen und intralobären Hepatitis mit Cholestase. Weitgehende Bemühungen, die Ätiologie dieses Leidens zu erklären, führten zu keinem Erfolg. Für eine Hepatitis epidemica fand sich kein sicherer Hinweis. Die Transaminase- und Elektrophoreseuntersuchungen der Mutter ergaben keinen Anhalt für eine Hepatitis. Trotzdem ist eine intrauterine Infektion damit nicht auszuschließen. Da die ersten Symptome der Hepatitis schon 3 Tage nach der Geburt auftraten, dürfte eine postnatale Infektion praktisch unmöglich sein.

Zur Behandlung erhielt das Kind 10 Wochen lang Prohepar-Injektionen. Die derbe, um 2 QF vergrößerte Leber wurde nicht beeinflusst. Eine Milzschwellung war nicht vorhanden.

Am Ende der 10. Woche wurde die Leberbiopsie wiederholt, deren Ergebnis wesentlich besser war als das erste. Die Entzündung war abgeklungen und eine Fibroplasie in den periportal en Feldern war erkennbar. Die Parenchymzellen waren gut konturiert. Der 2.F.S.-Test, der 2 Wochen vor der Leberbiopsie durchgeführt worden war, ergab eine exkretorische Leistung von 65%. Alle anderen Werte außer einer geringfügigen Erhöhung des Serum-Bilirubinwertes waren normal. Die niedrige exkretorische Leistung lässt sich dadurch erklären, dass die von der Entzündung zerstörten Leberzellen noch nicht wieder aufgebaut worden waren, da die Regenerationszeit von Leberzellen ungefähr 2 bis 3 Monate beträgt. Der Säugling wurde trotzdem mit gutem Allgemeinbefinden nach Hause entlassen. Es handelt sich um eine posthepatitische Fibroplasie der Leber im Säuglingsalter mit günstigem Verlauf.

5. N.A. Das 11-jährige Mädchen lag im September 1963 wegen einer Hepatitis epidemica in einem anderen Krankenhaus. Seit der Entlassung wurde es mit Vollkost ernährt. Im Dezember 1963 wurde es wegen einer Pneumonie im KAVH aufgenommen. Gleich nach der Aufnahme wurde bei ihm ein 2 F.S.-Test durchgeführt. Der niedrige Wert von 59% deutete sofort das Vorliegen eines Leberparenchymschadens an. Eine danach durchgeführte Transaminase-Aktivitätsbestimmung ergab einen Wert von 268 E SGPT. Gesamteiweiß war 8,5 g% mit einer Verminderung der Albumine, einer Vermehrung des α -, β -, und γ -Globulins. Das Serum-Bilirubin betrug 0,53 mg%.

Um die Natur des Leberschadens näher zu erklären, wurde eine Leberpunktion durchgeführt. Das histologische Bild bestätigte die Aussage des 2.F.S.-Testes. Eine schleichend verlaufende chronische Hepatitis mit fortlaufendem Untergang einzelner Parenchymzellen wurde festgestellt. Auch bestand eine geringe feintropfige Verfettung in der Peripherie.

6. A.C. Bei dem 1 Jahr alten Mädchen wurde am 5. Lebenstag wegen einer Rh-Inkompatibilität eine Blutaustauschtransfusion durchgeführt. Im Juli 1963 wurde das Kind wegen eines deutlichen Ikterus der Skleren in das Kinderkrankenhaus Neukölln wieder eingeliefert. Das Serum-Bilirubin betrug 9,4 mg%, SGPT 831 E. Eine Behandlung mit Achromycin, Corticoiden, Laevosan, Reduodyn, Prohepar und Vitaminen führte zu keiner Besserung, deshalb

wurde das Kind im November 1963 in das KAVH verlegt. Bei der Aufnahme bestand noch der Ikterus der Haut und Skleren. Milz und Leber waren derb, scharfrandig und deutlich vergrößert. Bilirubin im Serum betrug 2,9 mg%. SGPT 229 E, Quick-Wert 70%. Die Leberpunktion ergab eine erhebliche chronische Hepatitis mit Cholestase und fortlaufendem Untergang der Leberzellen und eine feintropfige Verfettung in der Peripherie. Der Zweifarbstoff-Test ergab eine deutliche Verminderung der Exkretionsleistung von 54%. Nach der Anamnese und den Befunden handelt es sich um die Folgen einer Serumhepatitis.

7. G.B. Das Kind wurde schon am 17. Lebenstag mit den Symptomen eines Verschlussikterus in das KAVH aufgenommen. Bei der Aufnahme bestand ein gelbliches Hautkolorit und eine Hepatomegalie. Gesamtbilirubin betrug 8,0 mg% mit 6,4 mg% direktem Bilirubin. SGPT lag mit 60 E noch im Bereich der Norm für einen Säugling. Die alkalische Phosphatase-Aktivität war mit 22,9 Bo.E. stark erhöht. Das Gesamteiweiß betrug nur 5,93g%, auch war das Gamma-Globulin vermindert.

Da die Schwester des Knaben bei uns wegen einer schon im Säuglingsalter erworbenen Lebercirrhose liegt, wurden auch die Eltern untersucht. Weder bei dem Vater noch bei der Mutter war eine Hepatitis zu ermitteln. Bei dem hohen Bilirubinwert konnten wir den 2 F.S.-Test nicht durchführen. Das Kind wurde 3 Wochen lang mit Ultracorten u.a. behandelt. Der Bilirubinwert nahm ab, aber nicht wesentlich. Die histologische Untersuchung eines Leberpunktats ergab den Befund eines Verschlussikterus. Die vermutete Ursache einer Gallengangsatresie konnte durch die Ende August 1963 durchgeführte Laparotomie (Chirurgische Universitätsklinik) nicht bestätigt werden. Die Gallenwege waren normal, auch wurden sie durchgespült. Als der Serum-Bilirubinwert bedeutend absank, wurde der 2.F.S.-Test durchgeführt. Eine Exkretionsminderung von 60% wurde festgestellt. Die Leber war auch noch deutlich vergrößert. Außerdem leidet das Kind an rezidivierenden Hydermien. Im November 1963 betrug das Serum-Bilirubin nur noch 0,29 mg%, SGPT war 109 E.

Im Januar 1964 folgte eine Wiederholung der Leberpunktion. Das histologische Bild des Punktats zeigte eine erhebliche

Fibroplasie, besonders in den interlobulären Spalt~~ten~~en.
Gallenfarbstoffablagerung war nicht nachgewiesen, aber es
bestand eine erhebliche Siderose in dem Leberepithel, Kupffer'
schen Sternzellen und den gewucherten Bindegewebszellen der
periportal~~en~~en Felder. Auch bestand eine Verfettung. Die
Entwicklung einer Lebercirrhose scheint im Gang gekommen zu
sein. Das Allgemein~~e~~efinden hatte sich wesentlich verschlechtert.

b) Posthepatitische Hyperbilirubinämie

8. G.H. Das 16 Jahre alte Kind hatte seit 1952 nach der Entlassung aus einem Tuberkulose-Sanatorium gelegentlich ein gelbliches Hautkolorit. Die Möglichkeit einer früher durchgemachten anikterischen Hepatitis war nicht auszuschließen, konnte jedoch nicht mit Sicherheit bewiesen werden.

Vom 4.6.55 bis 30.6.56 wurde das Kind wegen einer Meningitis tuberkulosa im KAVH behandelt. Auch war damals der Bilirubinwert auf 1,6 mg% erhöht. Die Leber wurde punktiert und das histologische Bild des Punktsats ergab eine selektive, aber schwere Verfettung der Kupffer'schen Sternzellen. Weder eine Vermehrung des Bilirubinspiegels noch eine entzündliche Zellinfiltration waren vorhanden. Als Diagnose wurde ein Ikterus juvenilis Meulengracht vermutet. Im Januar 1963 wurde das Kind nochmals nachuntersucht. Der Bilirubinspiegel war immer noch auf 2,84 mg% erhöht. Der 2 F.S.-Test ergab jedoch eine normale Exkretionsleistung der Leber (s.Tab.2).

9. S.R. Das 10-jährige Mädchen lag vom 11.1.58 bis 16.4.58 wegen einer Hepatitis epidemica im KAVH. Es wurde möglicherweise vom Bruder, der vorher aufgenommen worden war, infiziert. Bei der Aufnahme betrug der Serum-Bilirubinwert 2,73 mg%, und Skleren und Haut waren leicht ikterisch verfärbt. Nach einer Bettruhe, Karlsbader Salz-Diät, Leberwickeln klang der Ikterus ab, aber das Serum-Bilirubin blieb unbeeinflusst. Daher wurde zusätzlich Prohepar drei Wochen lang gegeben. Darauf normalisierten sich sämtliche Werte. Das Kind wurde am 29.4.63 nachuntersucht. Das Serum-Bilirubin war 1,7 mg%, der 2 F.S.-Test 100%.

10. S.F. Der 15½ Jahre alte Knabe, der im Sommer 1959 an einer Hepatitis epid. erkrankt war, wurde am 16.7.62 unter der Verdachtsdiagnose: Leberschaden nach Hepatitis in das KAVH eingewiesen. Hyperbilirubinämie mit einem Wert zwischen 1,1 bis 1,8 mg% und eine leichte Hepatomegalie wurden schon längere Zeit vor der Einweisung beobachtet. Bei der Aufnahme waren jedoch Leber und Milz nicht tastbar, aber es bestand

ein leichter Sklerenikterus, während Elektrophoresediagramm, Eiweißlabilitätsproben und Transaminasewerte im Bereich der Norm waren. Nur das Serum-Bilirubin blieb konstant erhöht zwischen 1,13 und 1,31 mg%, direkt nachweisbares Bilirubin 0,24 mg%. Am 7.8.62 wurde eine Blindpunktion der Leber vorgenommen. Das histologische Bild des Punktats zeigte ein normales Leberparenchym und eine geringe selektive Verfettung der Kupffer'schen Sternzellen. Nach weiterer Diätbehandlung wurde das Kind bei gutem Allgemeinzustand am 16.8.62 nach Hause entlassen. Eine weitere Einhaltung der Leberdiät wurde empfohlen.

Bei der Nachuntersuchung im Februar 1963 bestand noch eine Hyperbilirubinämie und die Leber war ein bisschen vergrößert. Der 2 F.S.-Test zeigte einen Wert von 97%. Bei der Biopsie zeigte sich noch eine Sternzellenverfettung, die anderen Teste zeigten normale Werte. Bei einer zweiten Nachuntersuchung im Juni 1963 ergab der 2 F.S.-Test den Wert von 100%, und ausserdem waren keine anderen pathologischen Werte registrierbar.

11. Z.H. Das Kind lag vom 26.11.57 bis 7.2.58 im Alter von 9 Jahren mit einer Hepatitis epid. im KAVH. Es hatte bei der Aufnahme einen Ikterus der Skleren und der Haut. Der Serum-Bilirubinwert war deutlich erhöht bei 3,9 mg%. Die übliche Behandlung bei Hepatitis wurde durchgeführt, ausserdem erhielt das Kind 4 Wochen lang täglich Reduodyn-Injektionen. Eine wesentliche Besserung des Allgemeinbefindens trat ein. Der Ikterus klang ab, der Serum-Bilirubinwert näherte sich wieder der Norm. Es bestand kein Anhalt für einen chronischen Leberschaden. Das Kind wurde am 6.4.63 nachuntersucht. Ausser einer Hyperbilirubinämie (1,64 mg%) lagen alle Werte einschließlich des 2.F.S.-Testes im Bereich der Norm (s.Tab.). Es handelt sich auch hier um eine posthepatitische Hyperbilirubinämie.

12. K.M. Das Mädchen litt, wie die Anamnese angibt, im Jahre 1956 an einer Hepatitis epid., die es gut überstanden hatte. Seitdem war das Kind nicht nachuntersucht worden, bis es schließlich im Sommer 1963 in der KAVH-Poliklinik vorgestellt wurde. Es bestanden keine subjektiven Beschwerden.

Leber und Milz waren nicht palpabel. Die blutchemische Untersuchung ergab ausser einer Hyperbilirubinämie von 1,98 mg% nichts Auffälliges. Der 2 F.S.-Test, die Transaminase und das Elektrophoresediagramm waren ebenfalls normal. Es handelt sich ebenfalls um eine posthepatitische Hyperbilirubinämie.

13. U.B. Das 11-jährige Kind, dessen Anamnese eine Hepatitis epidemica angibt, wurde im Rahmen einer poliklinischen Untersuchung mit erfasst. Es hatte keine pathologischen Palpationsbefunde. Die blut-chemischen Werte zeigten ausser einer pathologisch veränderten Elektrophorese eine Hyperbilirubinämie und einen pathologischen 2 F.S.-Test-Wert bei normalem SGPT-Wert. Eine strenge Leberdiät und Vitamine wurden empfohlen. Die Kontrolluntersuchung am 3.9.63 ergab eine leichte Besserung der 2 F.S.-Test- und Elektrophoresewerte (s.Tab. 2b).

14. F.G. Das 10/2-jährige Kind, das in der Anamnese Röteln, Keuchhusten und Hepatitis epidemica hatte, lag wegen Erythema exsudativum multiforme im KAVH vom 9.7. - 15.12.50. 2 Wochen nach der Aufnahme entwickelte sich ein intrahepatischer Verschlussikterus. Die Leber war derb und deutlich vergrössert, Stuhl war acholisch, kein Urobilinogen im Harn. Serum-Bilirubin betrug 9,25 mg%. Die alkalische Phosphatase-Aktivität war 27,3 Bo.E., SGPT 241 E.

Das Kind bekam 3 Wochen lang Prednisolon, ausserdem bekam es Prohepar, Choleretika und Kataplasmen. Diät und Bettruhe sind verordnet worden. Die Leberschwellung ging allmählich zurück, auch besserte sich das Allgemeinbefinden des Kindes, worauf das Kind entlassen wurde.

Am 9.2.61 kam es wegen vergrösserter Leber wieder zur Aufnahme. Bilirubin im Serum betrug 0,4 mg%. WKB 1 - 6, Thymol negativ, SGPT 145, Gesamt-Eiweiß 7,28 g%. Eine Abschwellung der Leber konnte wieder erzielt werden. Eine poliklinische Kontrolluntersuchung am 17.9.1962 ergab Serumbilirubin 0,28 mg%, Gesamteiweiß 6,37 g%, SGPT 30 Einheiten. Dabei war die Leber nicht vergrössert jedoch druckempfindlich. Das Kind wurde am 10.5.63 noch einmal kontrolliert. Die Leber war weder vergrössert noch druckempfindlich. Gesamteiweiß 7,77 g%, Albumine 52,6, α_1 4,4 α_2 10,2, β 14,1 γ 18,7. Serumbilirubin 0,25, SGPT 8. Lediglich der 2 F.S.-Test zeigte eine leichte Verminderung der Exkretionsleistung der Leber auf 94%.

D i s k u s s i o n

Die Anwendung des Zweifarbstoff-Testes (2 FS-T.) und des Bromsulphtalein-Testes (BSP-T) zur diagnostischen Klärung und prognostischen Beurteilung des Lebergeschehens beim Erwachsenen ist hinlänglich bekannt. Viele Autoren schreiben dem ZFS-T und BSP-Test für die Funktionsdiagnostik der Leber eine große Zuverlässigkeit und Empfindlichkeit zu (4,8,9,11,13,15,16,18,19,21, 23,29,32,35,36,37,39,41,42,43,45,46,47,48,49,50,53,54,64,65,69, 70,71,72,73, 4). KALK, GAMF und GROSS nehmen an, dass zwischen dem Ausfall der Leberfunktionsprüfungen und dem histologischen Substrat eine Korrelation nicht besteht. Hingegen konnten zahlreiche andere Autoren eine Parallelität zwischen der BSP-Elimination und dem bioptischen Befund mit Hilfe des 2 FS-Testes und BSP-Testes nachweisen (BEYREDER, PANTLEN u. RUPPEL, FREY u.a.) Allerdings muss erwähnt werden, dass die Leberpunktion unter Sicht zuverlässiger als die Leberblindpunktion sein soll, denn die Funktionsnadel kann in ein noch nicht pathologisch verändertes Gebiet treffen, obwohl ein schon ausgedehnter Parenchymschaden vorliegt. Ausserdem wird berichtet, dass bei ausgedehnter Lebercirrhose eine in Relation zur Schwere der Erkrankung sehr niedrige BSP-Retention vorliegen kann (PANTLER u. RUPPEL). Ursache dafür kann eine unvollständige Bindung des BSP an das Serumalbumin wegen der bei Lebercirrhose oft bestehenden Hypalbuminämie sein. BRAUN, MEX u. PEZOLD haben nach elektrophoretischen Untersuchungen ähnliche Gedanken geäußert. Das BSP wird erst lebergängig durch diese Bindung (BENNOLD u. Mitarb.). PANTLER u. RUPPEL hatten bei solchen Patienten eine vermehrte BSP-Ausscheidung im Urin - bis 15% - gefunden.

Obwohl die Bedeutung des 2 FS-Testes bei Lebererkrankungen des Erwachsenen anerkannt ist, ist über die Brauchbarkeit des 2 FS-Testes zur diagnostischen Aufklärung und prognostischen Beurteilung der Leberkrankheiten im Kindesalter noch wenig gesagt worden. Aus vielen Arbeiten (8,9,21,36,37,45,54,57,65) geht hervor, dass der BSP-Test im Kindesalter brauchbar ist, dass jedoch die BSP-Elimination eine Altersabhängigkeit aufweist. Zwar verlaufen die BSP-Ausscheidungskurven von der Geburt an bis zum 3. - 6. Lebensmonat immer steiler, mit zunehmendem Alter jedoch werden sie flacher. Man kann annehmen,

dass die relative Leberleistung im Alter von 3 - 6 Monaten ihr Maximum erreicht. Danach verringert sie sich und erreicht im späten Kindesalter die Normwerte des Erwachsenen (VOGT u. Mitarbeiter). Auch bestätigen VOGT u. Mitarbeiter die von verschiedenen Autoren schon beschriebene Ausscheidungsverzögerung bei Neugeborenen. LINDQVIST und PAULSEN finden die größte BSP-Halbwertszeit bei Neugeborenen (Mittelwert 5,3 min). Der Wert fällt bis auf 3,0 min im Säuglingsalter und steigt wieder auf 4,0 min im Kindesalter. Dieser Verzögerung der BSP-Ausscheidung beim Neugeborenen soll eine Leistungsschwäche der Leber entsprechen. SCHÄFER konnte durch Bilirubinbelastungsproben diese Leistungsschwäche beweisen. Das gleiche konnte bei Frühgeborenen beobachtet werden. So nahm man an, dass es sich weniger um eine Unreife des Leberparenchyms als vielmehr um eine Störung des Kreislaufes (relativ geringe Leberdurchblutung) infolge der Umstellung vom fötalen zum postnatalen Kreislauf handelt. Der von MARTIN u. Mitarbeiter angenommene Fehler in der Sauerstoffversorgung sollte dagegen zurücktreten (VOGT). Auch von OBRINSKY u. Mitarb. wird diese Ansicht geteilt. MALI u. RÄTHÄ vergleichen zwischen dem Kapillarnetz des Frühgeborenen und des reifen Kindes. Vermehrte Kapillarisation und eine bessere Durchblutung der Leber tritt nach ihrer Meinung in den ersten Wochen nach der Geburt auf. Vom 3. - 6. Lebensmonat erreicht diese Kapillarisation ihr Optimum. Deshalb wird eine relativ maximale BSP-Ausscheidung auch um diese Zeit beobachtet. Warum später eine Verzögerung wieder auftritt, wurde damit erklärt, dass die Kapillaren im Zug des Leberwachstums länger werden. Die von uns angegebenen 2 F.S.-Test-Werte bei Säuglingen und Kleinkindern müssen also im Hinblick auf die obigen Überlegungen betrachtet werden.

Aus unseren Untersuchungen geht hervor, dass der relativ sehr leicht durchführbare (dem BSP-Test überlegene) 2 F.S.-Test auch im Kindesalter sehr empfindlich bei Störungen der Leberfunktion und damit gut brauchbar ist. Mehrmalige Untersuchungen ermöglichen eine plastische Darstellung des Lebergeschehens (s. Kurve). Kleinste Defekte des Leberparenchyms, selbst die nur Kupffer'schen Zellen betreffenden geringfügigen Defekte, die später an Hand einer Leberpunktion bewiesen wurden, konnten mit dem 2 F.S.-Test aufgedeckt werden, während die übrigen Leberfunktionsproben öfter unauffällig blieben (unser Fall 2 und 5).

Auch konnten wir den Verlauf des posthepatitischen Geschehens mit Hilfe des 2 F.S.-Testes ganz spezifisch verfolgen (s. Abb. 1). Zwischen dem Krankheitsverlauf und den prozentualen Angaben des 2 F.S.-Testes scheint eine Parallelität zu bestehen (z.B. bei Kind G.K.). Alles dies stimmt überein mit den Beobachtungen zahlreicher Autoren an Hand des BSP-Testes beim Erwachsenen, z.B. BEYREDER u. Mitarb., die 672 Proben an 500 Patienten durchgeführt haben.

Da die posthepatitischen Zustände von zunehmender Bedeutung sind (17,25,27,30,31,33,34,35,40,43,44,52,56,62,63,69 u.a.), ist eine empfindliche Leberfunktionsprobe erforderlich, um den Verlauf des pathologischen Geschehens in der Leber zu erfassen. FREY, BEYREDER u.a. schlugen die Heranziehung des BSF-Testes zur Beurteilung des posthepatitischen Zustandes vor. Dieser Meinung möchten wir auch in bezug auf den 2 F.S.-Test beipflichten. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass der 2 F.S.-Test die praktischste, unserer Ansicht nach einfachste und auch exakteste Methode zur Beurteilung der Zustände nach Hepatitis ist. Neun Kinder, bei denen die Hepatitis nicht folgenlos ausgeheilt war, zeigten deutliche pathologische 2 F.S.-Testwerte (Kind 1 - 7,13 u.14).

Je nach dem Grad der Parenchyhbeteiligung lagen diese pathologischen Werte höher oder niedriger, z.B. Kind G.K. mit 28% anfänglich und später 85%, Kind K.B. mit 23% anfänglich und später 97% (s. Tabelle 2). Das Kind S.F. mit Hyperbilirubinämie ohne andere Veränderungen zeigte eine geringe Abweichung von der Norm. Bei Kind W.H.G. waren ausser dem 2.F.S.-Test und Serum-Bilirubin die übrigen Leberfunktionsproben unauffällig, obwohl eine chronische Hepatitis noch bestand, wie die histologische Untersuchung eines Leberpunktats zeigte. Bei der Kontroll-Leberpunktion des Kindes F.A. bestand nur noch eine leichte Fibrosierung und sämtliche üblichen Funktionsproben waren im Bereich der Norm. Nur der 2 F.S.-Test blieb infolge dieser leichten Fibrosierung leicht pathologisch verändert.

Es muss allerdings hinzugefügt werden, dass dem 2 F.S.-Test keine differentialdiagnostische Bedeutung beizumessen ist. Der Test ist nur ein Hinweis für das Vorliegen eines Leberparenchymschadens oder einer Verminderung der Exkretionsleistung.

Natur und Ätiologie des Lebergeschehens müssen auf andere Weise geklärt werden. Es empfiehlt sich jedoch, vor der Entlassung eines Kindes nach einer Hepatitis den 2 F.S.-Test durchzuführen und auch nach der Entlassung aus stationärer Behandlung in regelmässigen Abständen ambulant zu wiederholen, um den Verlauf der Rekonvaleszenz im Auge behalten oder die Verschlechterung des Zustandes, z.B. in chronische Hepatitis oder Übergang in eine Lebercirrhose frühzeitig erkennen zu können. Der 2 F.S.-Test bietet eine zuverlässige Gewähr dafür, dass diese Erkrankungen in ihren frühesten Stadien erkannt werden und dieses frühzeitige Erkennen ist von großer prognostischer Bedeutung (KLUWE). Auch kann der 2 F.S.-Test zur Beurteilung eines Therapieerfolges (G.K.), des Grades der Leberverfettung, toxischer Leberschäden, subakuter und chronischer Cholangiolitis, mit Erfolg angewendet werden (KLUWE, BEYREDE, FREY, PEZOLD u.Mitarb. RANTLER u.RUPPEL). Verwendung kann der 2 F.S.-Test auch bei der Beurteilung der Leberbeteiligung bei chronischer Tuberkulose, Schwangerschaftstoxikose, chronischem Alkoholismus, Gallenleiden, sogar bei Herzfehlern mit Leberstauung finden (FREY, KLUWE, ENGELFINGEN, CHAVER u.Mitarb., EVANS u.Mitarbeiter, RIESS u.SCHÖN u.a.). In Verbindung mit einer Laparoskopie zeichnet sich der 2 F.S.-Test zur frühen Diagnose von Lebertumoren gut aus (FREY, PANTLER u.RUPPEL, KLUWE).

Wie alle anderen Proben ist der 2 F.S.-Test mit einigen Fehlerquellen behaftet. Diese Quellen sind relativ gering und oft nicht von großer Bedeutung. Wie schon erwähnt, ist die 2 F.S.-Ausscheidung von der Leberdurchblutung abhängig und es ist bekannt, dass die Kapillarisation der Leber bei Säuglingen und Kleinkindern differiert. Diese kann eine erhebliche Schwierigkeit bei der genauen Beurteilung der exkretorischen Leistung der Leber im Säuglingsalter bedeuten. Es wurde bereits darauf hingewiesen, dass bei Hypalbuminämie ein Teil des Farbstoffes nicht lebergängig ist, weil er nicht an Albumin gebunden ist (BENNHOLD u.a.). Dies kann das Ergebnis ebenfalls beeinträchtigen. Es wurde auch berichtet, dass die Bindung eines kleinen Teiles des Farbstoffes an Retikuloendothel von Fall zu Fall beobachtet worden ist (PANTLER u.RUPPEL). KLEIN und LEVINE berichten, dass die BSP-Elimination durch eine

vorherige Injektion oder das Vorhandensein irgendeines lebergängigen Farbstoffes, z.B. indische Tinte, oder beim Fehlen grösserer Mengen funktionstüchtiger RES-Zellen, z.B. nach einer Splenektomie verzögert wird (OBRINSKY u.Mitarb.). Bei nicht liegenden, nicht nüchternen Patienten kann die BSF-Ausscheidung auch verzögert sein (PEZOLD). Weitere Fehlerquellen stellen die Hämolyse und ein höherer Bilirubinspiegel als 5,0 mg% dar (ZIMMER). Bei schweren Herzfehlern und Kreislaufstörungen ist die BSF-Ausscheidung sehr beeinträchtigt, teils wegen einer hypoxämischen Schädigung des Leberparenchyms (RIESS u.SCHÖN) und teils wegen einer verminderten Leberdurchblutung (EBERHARD u.GRAFE).

Trotz dieser Einwände hat der 2 F.S.-Test zahlreiche Vorteile gegenüber dem BSF-Test und allen anderen Leberfunktionsproben. Gegenüber allen übrigen sogenannten Leberfunktionsprüfungen ist der 2 F.S.-Test am leberspezifischsten, darüberhinaus sehr empfindlich und so zur Beurteilung des Funktionszustandes der Leber u.E. am besten geeignet. Die 2 F.S.-Test-Werte geben das histologische Bild der Leber treu wieder im Gegensatz zu allen übrigen Leberfunktionsproben (MATERR, FREY, BEYREDER). Er ermöglicht die Diagnose eines Leberleidens vor irgend einer anderen Leberfunktionsprobe (RICKETTS u.Mitarbeiter). Gegenüber dem BSF-Test erweist sich der 2 F.S.-Test folgende Vorteile.

1. Die Methodik ist einfacher. Bei Erwachsenen erübrigt sich die individuelle Dosierung.
2. Die Testdauer beträgt nur noch 10 min im Gegensatz zum BSP-Test mit einer Testdauer von 45 - 60 min. Diese sehr kurze Testdauer begünstigt die ambulante Durchführung des 2 F.S.-Testes.
3. Die dem Patienten unangenehmen, zahlreichen Venenpunktionen beim BSP-Test werden bei dem 2 F.S.-Test auf zwei reduziert.
4. Der Gebrauch einer Eliminationstabelle erübrigt die Rechenarbeit.
5. Nur die zweite Ausscheidungsphase wird verwendet, und diese Phase im Gegensatz zu der dritten, die bei dem BSP-Test noch eine Verwendung findet, unterliegt keinen extrahepatischen Einflüssen (ZIMMER, ZERBST). Dadurch wird die Leberspezifität des BSP mehr hervorgehoben. Die dritte Phase ist durch extrahepatische Einflüsse gestört und führt so zu einer bemerkenswerten Ungenauigkeit der Bestimmung (ZIMMER).

6. Bei dem 2 F.S.-Test kann die Plasmamenge direkt gemessen werden. Dies ist deshalb von Wichtigkeit, weil die Plasmamenge bei Leberparenchymschäden häufig verändert ist (ZIMMER, ZERBST, KLUWE).

KLUWE meint sogar, dass die gleichzeitige Bestimmung der Plasmamenge bisweilen von differentialdiagnostischer Bedeutung sein kann. Tritt z.B. eine hohe Plasmamenge bei gleichzeitiger, stark verminderter Exkretionsleistung auf, so kann das entweder auf einer dekompensierten Lebercirrhose oder einer Stauungsleber beruhen.

7. Schliesslich wird durch die Angabe der Ausscheidungshemmung in Prozenten die Exkretionsleistung der Leber, also der funktionelle Zustand des Leberparenchyms sehr plastisch dargestellt.

zusammenfassung
=====

In dieser Arbeit wird über die Anwendung des Zweifarbstofftestes bei Kindern nach Hepatitis epidemica berichtet. Es sollte festgestellt werden, ob der Zweifarbstofftest bei Kindern im gleichen Maße wie bei Erwachsenen zur Beurteilung der Leberfunktion herangezogen werden kann. Aus diesem Grunde wurden vergleichende Methoden zur Beurteilung der Leberfunktion und histologische Untersuchungen herangezogen.

Insgesamt wurde bei 30 Kindern verschiedenen Alters, die im Anschluß an eine Hepatitis in der Universitäts-Kinderklinik nachuntersucht wurden, der Zweifarbstofftest durchgeführt. Bei 7 Kindern mit chronischer Hepatitis oder posthepatitischer Lebercirrhose fiel der Zweifarbstofftest deutlich positiv aus und zeigte eine gute Übereinstimmung mit den anderen Untersuchungsmethoden. Von 7 weiteren Kindern, bei denen klinisch lediglich eine posthepatitische Hyperbilirubinämie nachgewiesen worden war, hatten drei eine leicht verminderte Exkretionsleistung der Leber, die anderen 4 hatten einen normalen Zweifarbstofftest. Die restlichen 16 Kinder, deren Hepatitis ausgeheilt war, hatten einen normalen Zweifarbstofftest, und auch die übrigen Untersuchungen der Leberfunktion waren im Bereich der Norm.

Auf Grund dieser Untersuchungen kann man den Zweifarbstofftest auch bei Kindern als eine sehr subtile Methode zur Beurteilung der Leberfunktion bezeichnen. Ein wesentlicher Vorteil liegt neben der Aussage des Testes in seiner einfachen Handhabung und in der geringen Belastung für das Kind.

Tabelle 2 a

Gegenüberstellung der blutchemischen Werte bei chronischer Hepatitis und Lebercirrhose

Nr.	Name	Alter	Datum	Zwei-F.- Test %	SGPT (WE)	Bilirubin ind. mg%	alk. Phosphatase	Ges. Eiweiß %	Alb.	α_1	α_2	β	γ	Klinische Diagnose
1	G.K.	4	2.11.62	28	283,5	2,3	-	5,7	42,7	7,3	12,5	13,9	23,6	Leber-
"	"		18.12.62	40	-	1,8(1,2)	-	7,3	45,7	4,4	12,2	13,8	23,9	cirrhose
"	"		15. 1. 63	50	255	-	9,1	6,4	36,8	5,1	16,0	18,4	23,7	
"	"		26.3. 63	50	133,5	2,21	10,4	-	-	-	-	-	-	
"	"		25.4. 63	-	68	1,9	25	5,49	42,7	5,5	12,0	15,7	24,1	
"	"		7.5.63	60	62	1,8	20	-	-	-	-	-	-	
"	"		10.7.63	85	47	1,8	30	6,4	47,6	4,6	11,1	14,5	22,2	
"	"		2.10.63	47	76	1,27	25	6,54	53,2	4,9	13,7	12,8	15,6	
"	"		13.11.63	31	-	-	27	6,24	52,3	5,4	11,0	15,0	16,3	
2.	F.A.	9½2	2.10.63	80	8	0,46	25	8,34	49,3	5,3	11,5	14,0	19,9	Chron. Hep.
3.	K.B.	9½2	15.6. 62	23	12,3	1,6	-	6,37	60,6	6,0	9,3	10,4	13,7	
"	"		22.11.62	58	7,2	1,5	-	6,72	53,0	4,7	11,2	13,7	17,8	Chron.
"	"		17.7.63	97	9,0	1,5	-	6,98	49,8	4,4	11,1	13,0	21,7	Hep.
4.	W.H.G.	1	26.4.63	65	43,5	1,8	-	5,4	-	-	-	-	-	Chron.Hep.
5.	N.A.	11		59	268	0,53	-	8,6	29,6	9,2	13,3	17,8	30,1	Chron.Hep.
6.	A.C.	1	7.2. 64	54	87	2,3	16	6,33	50,4	5,4	10,3	17,1	16,8	Chron.Hep.
7.	G.B.	½2		60	113	0,5	-	6,16	53,1	5,2	16,3	12,4	13,0	Chron.Hep.

Tabelle 2 b

Gegenüberstellung der blutchemischen Werte bei posthepatitischer Hyperbilirubinämie

Nr.	Name	Alter (Jahre)	Datum	Zwei-F.- Test %	SGPT (WE)	Bilirubin ind. mg%	Ges. Eiweiß Alb. g%	21	22	23	24	25	26	27	Klinische Diagnose
8	G.H.	18	4.1.63	100	-	2,84	6,79	51,9	6,3	9,6	13,0	19,2			Hyperbil.
9	S.R.	10	29.4.63	100	-	1,7	7,2	48,0	6,0	10,3	14,4	21,3			Posthep.Hyperbil.
10	S.R.	15½	17.7.62	97	8,8	1,3	7,33	43,9	6,5	10,4	18,2	21,0			"
11	Z.H.	14	6.4.63	100	28	1,64	6,89	51,7	6,5	10,2	12,9	18,7			Hyperbil.
12	K.M.	13	6.6.63	100	8	1,94	7,16	50,0	6,1	9,4	14,8	19,7			Hyperbil.
13	U.B.	11	18.7.63	73	11	1,7	6,63	46,7	5,7	10,2	16,0	21,4			Hyperbil.
			3.9.63	77	8	1,7	7,51	51,6	4,8	8,0	15,2	20,4			
14.	F.G.	10½	10.5.63	94	-	0,25	7,77	52,6	4,4	10,2	14,1	18,7			Posthep.Leber- schaden

bei den restlichen 16 Fällen (B.U., K.M., L.G., S.P., L.B., K.D., K.R., C.P., R.R., S.H.J., P.R., B.K., W.K., W.M., P.N. und S.M.), die eine folgenlose Ausheilung der Hepatitis epidemica hatten, sind sämtliche blutchemischen Werte einschließlich der 2 F.S.-Test-Werte im Bereich der Norm. Sie sind deshalb hier nicht zusätzlich aufgeführt.

L i t e r a t u r

1. BAUER, R.W. und PESSOTI, R.: Fed.Proc. 7, 207 (1948)
2. BENNHOLD, H., H.OTT, M.WIECH: Dtsch. med.Wschr. 75, 11 (1950)
3. BERGMANN, V. u. F.STEOBE: Handbuch d. inn. Med. 3. Aufl. Bd. III, Teil 2
4. BEYREDER, J., H.RETTENBACHER u. DÄUBNER: Wien, med.Wschr. 33, 722 (1956)
5. BRAUN, G., A.MEX u. F.A.PEZOLD: Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 520 (1953)
6. CHANZZ, J. LSEPULVEDA u. L.ORTEGA: Amer. med. Ass. 121, 1276 (1943)
7. DENNIG: Lehrbuch der inn. Med. 5. Aufl.
8. DIETEL, V.: Ärztl. Wschr. 11, 206 (1956)
9. DOST, F.H. u. T.GÖETZE: Mschr. Kinderheilk. 104, 22 (1956)
10. EBERHARD, H. u. GRAFE: Ärztl. Wschr. 1057 (1953)
11. EBERHARD, H. u. G.SCHMIDT: Dtsch. med. Journal (1957), 8. Jg. H. 5, 251
12. EISENBUEG, T. Fortschritte d. Med. 81 (1963) 8/63
13. EVANS, J.M. u. Mitarb.: Amer. J. Med. 13, 704 (1952)
14. FACONI, G.: Lehrbuch der Pädiatrie 6. Aufl.
15. FREY: Dtsch. med. Wschr. 1622 (1953)
16. GAMF, A., H.GROSS, E.J.KINBERGER u. A.BOPP: Dtsch. med. Wschr. 80, 782, 1955
17. GUTZEIT, K.: Münch. med. Wschr. 92, 1161 (1950)
18. GIGES, B. u. Mitarb.: J. Gastroenterology 24, 23, (1953)
19. HANUSCH, A., STEINER, G. u. HEUGHEL, G.: Schweiz. med. Wschr. 29, 710 (1958)
20. HEGGLING: Differentialdiagnose inn. Kr. 9. Aufl.
21. HERLITZ, C.W.: Acta Paediat. 6, 214 (1927)
22. HOFFMANN, u. OETTEL: Ärztl. Wschr. 965 (1954)
23. INGELFINGER, F.J.: Bull. N. England med. center 9, 25 (1947)
24. KALK, H.: Verh. deutsch. Ges. inn. Med. 63, 177 (1957)
25. KALK, H. u. WILDHIRT, E.: Internist 1, 141 (1960)
26. WILDHIRT, E.: Med. Klin. 26, 1093 (1955)
27. KALK, H.: Dtsch. med. Wschr. 47, 308 (1947)
28. KÄTHER: Dtsch. med. Wschr. 77, 295 (1952)
29. KLEIN, R.I. u. LEVINE, S.A.: Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 31, 179 (1931)
30. KLEINSCHMIDT, H.: Kinderärztl. Praxis 7, 489 (1936)
31. KLIMA, R. u. H. RIEDER: Wien. med. Wschr. 109, 416 (1959)
32. KLUWE, H.: Ärztl. Laborat. 2. 293 (1956)
33. KREDBA, U.: Med. Klin. 4, 136 (1958)
34. KUNKEL, H.G., D.H.LABBY, C.C. HOAGLAND: Ann. of. int. med. 27, 202 (1947)
35. KÜHN, H.A. HITZELBERG, A.: Dtsch. med. Wschr. 1562 (1952)
36. LAPPEN, F., S.GELLIS u. S.YUDKIN: Arch. Dis: Childh. London 24, 12 (1949)
37. LINDQUIST, B. u. L. PAULSEN: Acta Paediatr. 48, 233 (1959)
38. MALI, A. u. C.E. RÄTHÄ: Acta Paediat. 18, 118 (1935)
39. MARTINS, G., F. ZIMMER u. F. FACKLER: Arch. Gynäk. 188, 539 (1957)
40. MARKOFF, N.G.: Schweiz. med. Wschr. 80, 593 (1950)

41. MATEER, J.G., J.I. BALTZ, H. STEELE, St.W. BRONWER u. COLVERT, J.R.:
J.Amer.med.Ass. 133, 909 (1947)
42. MENDELOFF, A.I., F.J. INGELFINGER u. Mitarb.: Gastroenterology
Baltimore 13, 222 (1949)
43. MEYTHALER, F. u. R. SCHICK: Erg. inn. Med. 2, 339 (1951)
44. V. ter MEULEN, V.: Diss. Göttingen 1960. Arch. Kinderheilk. 163, 230
(1960/61)
45. MOLLISON, P.L. u. GUTBUSH, M.: Arch. Dis. Childh. 24, 7 (1949)
46. NEUMAYER, A. u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. 26, 1039 (1954)
47. NORDIO: La Pediatria LXII, 3 (1954)
48. OBRINSKY, H.M., L. DENLEY, R.W. BRAUER, PESSOTI, R. u. M. HUGHS:
Pediatrics 9, 421 (1952)
49. PANTLEN: Münch. med. Wschr. 706, (1954)
50. PEZOLD, F.A. u. H. KESSEL: Dtsch. Arch. klin. med. 204, 518 (1957/58)
51. PICKERT, H., H. HENNIG u. K. MÜLLER: Dtsch. med. T. 14, 221 (1963)
52. REWERTS, G.: Enke, Stuttgart (1948)
53. RICKETTS, W.E., J.B. KIRSNER, W.L. PALMER, u. K. STERLING: S. Louis 38,
403 (1950)
54. RIESS, G. u. H. SCHÖN: Ärztl. Forsch. 14, 1-245 (1960)
55. ROSENTHAL u. WHITE: T. Amer. Med. Ass. 84, 101 (1925)
56. RUGE, H.: Dissertation KAVH Berlin (1963)
57. SALMON, G.W. u. E.E. RICHMAN: J. Pediat. 23, 522 (1943)
58. K. SCHREIER: Handbuch der Kinderheilkunde von H. Spitz u. F. Schmid
5. Band 158 (1965)
59. SELANDER, P. Acta Paediatr. (Stockholm) 23, 4 (1929)
60. SCHÄFER, K.H.: Mschr. Kinderheilk. 98, 154 (1950)
61. STROMER, A.: Dtsch. med. Wschr. 71, 250 (1946)
62. TRZIONKA, G.: Diss. Frankfurt (1956)
63. VOEGT, H.: Münch. med. Wschr. 89, 76 (1942)
64. VOEGTLIN, W.L.W.R. BROZ u. M.A. MOSS: Gastroenterology 12, 184 (1949)
65. VOGT, D.K. STEHR u. D. HAID: Dtsch. med. Wschr. 85, 1719 (1960)
66. WENDLER, H.: Neue Österr. Zschr. Kinderheilk. 2, 29 (1957)
67. WERNER u. KUSAKAWA, S.: Arch. Kdheilk. 170, 233 (1964)
68. WERNER E. u. F. STRÄHLER: Archiv Kinderheilkunde 167, 247 (1962)
69. ZERBST, E.: Berliner Med. 9, 206 (1958)
70. ZERBST, E.: Medizinische Stuttg. 235 (1959)
71. ZIMMER, V.: Ärztl. Forsch. 10, 1/68 (1956)
72. ZIMMER, V.: Ärztl. Laborat. 2, 285 (1956)
73. ZIMMER, V.: Medizinische Stuttg. 1838 (1957)
74. ZIMMER, V.: Der Z.F.S.-Test Arbeitsanweisung, E. MERCK, Darmstadt
(1962)

LEBENS LAUF

Ich, Emeka Joseph Osefoh, wurde am 3. November 1936 in Umuoji/ Nigeria als Sohn des Geschäftsmannes und Laienrichters Anene Onyebum Osefoh und seiner Ehefrau Obijele geb. Umeanigeboren.

Von 1943 bis Dezember 1951 besuchte ich die "St. John's"- und "St. Joseph's"-Volksschule in Onitsha. Von 1952 bis Juli 1958 besuchte ich die "Government Secondary School" in Owerri. Dezember 1957 bestand ich das "West African School Certificate Exam.". Von September 1958 bis Januar 1959 erteilte ich Biologie- und Chemie-Unterricht an der "Our Lady's High School" in Onitsha.

Ende Februar 1959 kam ich nach Deutschland und besuchte zuerst das Goethe-Institut in Bad Reichenhall.

Mai 1959 begann ich das medizinische Studium an der Universität Tübingen. Oktober 1960 bestand ich das Vorphysikum. Das Physikum machte ich im April 1962 auch in Tübingen.

Ab Mai 1962 bis März 1964 studierte ich an der Freien Universität Berlin. Mai 1964 setzte ich das Studium an der Universität Tübingen fort und bestand dort das medizinische Staatsexamen am 19. Juli 1965.

Seit September 1965 arbeite ich als Medizinal-Assistent im DRK-Krankenhaus, Wuppertal-Elberfeld.

Emeka Osefoh

Emeka Joseph Osefoh

